

001411497

WPI Acc No: 1975-61208W/197537

2-(Benzimidazol-2-ylthio)succinic acids - useful as antiinflammatory and analgesic agents and as chelating agents

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 50052065	A	19750509			197537	B
JP 82036278	B	19820803			198234	

Priority Applications (No Type Date): JP 73103415 A 19730912

Abstract (Basic). JP 50052065 A

Benzimidazolylthiosuccinic acids of formula (I): (where R = H, halo, lower alkyl or lower alkoxy substnts.), are prepd. by hydrolysis of 2-(carboxymethyl)-3-oxo-2,3-dihydrothiazolo 3,2-a benzimidazoles of formula (II): (I) have antiinflammatory and analgesic activity and are also useful as chelating agents. In an example, 15g. (II) (R = H) was dissolved in 300 ml. H<sub>2</sub>O contg. 8g. NaOH, kept for 8 hrs., and adjusted to pH 1 to give 12.2g. (I).H<sub>2</sub>O(R = H).

Derwent Class: B02; E13

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07D-235/28, C09K-003/00; C09K-015/30



(2,000円)

特 許 願 (2) (後記号ナシ)

昭和 50 年 9 月 12 日

特許庁長官 勲 章 英 章 殿

1. 発明の名称

新規なベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 発明者

住所 大阪府大阪市東区平野町3丁目25番地  
氏名 高宮 誠 (ほか 1 名)

3. 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区平野町3丁目25番地  
名称 高宮製薬株式会社  
代表者 不破 泰

4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区平野町3丁目25番地  
氏名 弁理士(6620) 高宮 誠

5. 添付書類の目録

- (1) 明細書 1 通
- (2) 要 任 状 1 通
- (3) 特許願副本 1 通

(15)

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-52065

④ 公開日 昭50.(1975) 5. 9

② 特願昭 48-103415

② 出願日 昭48.(1973) 9. 12

審査請求 未請求 (全3頁)

庁内整理番号 7433 4A

6855 44 7375 44

7043 44

⑤ 日本分類

16 E363

30 84

13(F)F1

30 C2

⑥ Int. Cl<sup>2</sup>

C07D235/28

A61K 31/415

C09K 15/30

C09K 3/00

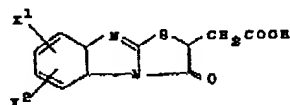
明 細 書

1. 発明の名称

新規なベンズイミダゾール誘導体の製造法

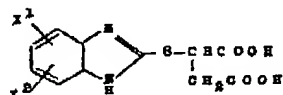
2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされる化合物を加水分解反応に付すことを

特許とする。一般式



で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

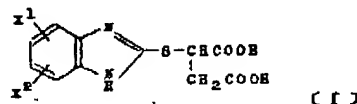
〔式中 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は同一または異なつて、水素、

ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキを

示す。〕

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



〔式中 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は同一または異なつて、水素、

ハロゲン (Cl, Br, I, F)、低級アルキル (

メチル、エチル、イソプロピルなど) または低級

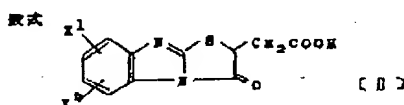
アルコキシ (ノトキル、エトキル、プロポキル、

イソプロポキルなど) を示す。〕

で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体お

よびそれらの塩の製造法に関する。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物は、一



で表わされる化合物を加水分解反応に付すことによつて製造される。

反応は一般に、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ノナルセロソルブなどのアルコール類、アセトン、ノナルエチルケトン、ノナルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジノナルホルムアミド、ジノナルアセトアミド、ヘキサノナルホルムアミドなどのアミド類、ジオキサン、チトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ピリジン、トリエチルアミンなどのアミン類の溶媒またはこれらの混合溶媒中、苛性カリ、苛性ソーダ、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム、炭酸カリ、炭酸ソーダ、炭酸カルシウム、重炭酸カリ、重炭酸ソーダ、重炭酸カルシウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩

基交換樹脂などの塩として、反応に供してもよい。

反応終了後、目的物〔I〕は遊離塩として、あるいはNa、K、Li、Ca、Mg、Al、Cu、Fe、Al、トリエチルアミン、ピリジン、キノリン、N-メチルモルホリン、N、N-ジメチルアニリン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルアミンなどの一塩基性塩、二塩基性塩あるいはこれらの塩類、錯塩として単離精製してもよく、強（または弱）塩基性イオン交換樹脂を用いて単離精製してもよい。

かくして得られる一般式〔I〕の化合物およびそれらの塩類は、抗炎症作用、鎮痛作用などを有しており医薬として有用であるとともに、キレート剤（たとえば放線化剤およびそれらの前駆剤）または金属イオン不溶性化剤としても用いられう

#### 特開 昭50-52065 (2)

高酸、無水高酸、臭化水素、ヨウ化水素、リン酸、硫酸、ノナルスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの酸類あるいは強酸性イオン交換樹脂、弱酸性イオン交換樹脂、陰基性イオン交換樹脂、弱塩基性イオン交換樹脂などの樹脂類の存在下に行なわれる。反応温度、反応時間は原料化合物、溶媒、酸の種類に応じて適宜選択される。たとえばアルカリ水溶液を用いて加水分解を実施する場合には、室温下に、数十分〜数時間で反応は完結する。必要に応じて150℃程度まで加熱してもよい。

原料カルボン酸〔II〕はナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、銀などの金属塩として、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどの塩基類との塩として、陰基性イオン交換樹脂、弱塩基性イ

る。

以下に実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらのみに限定されるものではない。

#### 実施例 1

1-カルボキシノナル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-チアゾロ〔3,2-a〕ベンズイミダゾール15.0gを、苛性ソーダ10gを水200ccに溶かした溶液に加えて、室温下に透明になるまでかくはんした。5時間放置後、褐色透明の水溶液に塩酸を加えてpH1とすると、淡黄色結晶が析出した。これをろ取し、風乾後、粗結晶（15.8g）を大量の水から再結晶すると、淡黄色結晶として1-（2-ベンズイミダゾリチオ）コハク酸（水和物12.2g）が得られた。本品は176〜177℃で融解し、191〜192℃で分

解する。

#### 実施例 1

5-(または6-)クロル-2-メルカプト  
ベンズイミダゾール 8.3g と無水マレイン酸 1.1  
g とをジオキサン 100 ml 中で 1 時間加熱させ、  
反応液を加熱することにより稠化した。シロップ  
状の 2-(カルバキシノチル-3-オキシ-2,3-  
-ジヒドロ-6-(または7-)クロル-チアゾ  
ロ[3,2-a])ベンズイミダゾール粗製体は、  
水 100 ml、苛性ソーダ 4.0 g を加えてかくはん  
し、残滓全体が溶けたら、ろ過して微量の水反応  
物質 5-(または6-)クロル-2-メルカプト  
ベンズイミダゾールを除く。ろ液に苛性ソーダ  
4.0 g を追加した後、4 時間室温下に放置した。  
反応液を濃度で pH 1 とし、析出する淡黄色粉末  
状結晶 (1.19 g) を水から再結晶すると、1.62

特開 昭50-52065 (公)

~1.65 で溶解し、2.01~2.65 で淡褐色  
に分解する。2-[2-(3-(または6-)クロ  
ル)ベンズイミダゾリルチオ]コハク酸・1 水  
和物が得られた。

前記実施例と同様な方法により、次の化合物が  
得られた。

① 2-[2-(6,7-ジメトキシ)ベンズイミ  
ダゾリルチオ]コハク酸、淡褐色結晶(水から再  
結晶)、1.95 でより強く収縮縮変し、2.69  
~2.56 で分解。

② 2-[2-(6-(または7-)ノチル)ベン  
ズイミダゾリルチオ]コハク酸・1/2 水和物、  
無色結晶(水から再結晶)、1.45~1.55 で  
収縮して淡黄色を帯び、1.96~1.98 で分解。

代理人 弁護士 石宮 誠

#### 6. 前記以外の発明者

佐 野 ナカサシ  
大分県中津市 1345 (無町名)

氏 名 コ ケ ア シ  
小 谷 明 司